

УДК: 618.19-006.6-037

Особливості протеолітичних процесів в тканинах молочної залози хворих на протокову карциному різного віку Т.Ю.Лихолат¹, О.А.Лихолат², С.В.Антонюк³

¹Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара (Дніпропетровськ, Україна)

²Академія митної служби України (Дніпропетровськ, Україна)

³Міський онкологічний центр (Дніпропетровськ, Україна)

Lykholat2010@ukr.net

Досліджували протеолітичні процеси та гормональний профіль, що є провідними механізмами канцерогенезу, проліферації та інвазії новоутворень молочної залози, у пацієнтів різного віку. За отриманими результатами, у жінок у пременопаузі у пухлинах молочної залози спостерігається дисбаланс у протеазо-антипротеазній системі з наступними змінами проникності та конформації мембран, що негативно впливає на відповідь рецепторів естрогену та прогестерону, посилює проліферативний потенціал та надлишкову експресію Her-2/neu. Визначені феномени обумовлюють зростання ризику метастазування, інвазії, агресивності та рецидиву пухлини. У жінок у постменопаузі протеоліз помірно підвищений на тлі посилення інгібіторної активності, тому пухлини характеризуються середнім ступенем відповіді рецептора естрогену та агресивності, низьким проліферативним потенціалом, що стимулює ріст пухлини, але інгібує інвазію і рухливість. У той самий час, пригнічення протеолізу з наступним уповільненням процесів апоптозу обумовлює резистентність пухлини до ад'ювантної терапії.

Ключові слова: рак молочної залози, протеолітичні процеси, гормональний профіль пухлини.

Особенности протеолитических процессов в тканях молочной железы больных протоковой карциномой различного возраста Т.Ю.Лихолат, О.А.Лихолат, С.В.Антонюк

Исследовали протеолитические процессы и гормональный профиль, которые являются ведущими механизмами канцерогенеза, пролиферации и инвазии новообразований молочной железы, у пациентов разного возраста. Согласно полученным результатам, у женщин в пременопаузе в опухолях молочной железы наблюдается дисбаланс в протеазо-антипротеазной системе с последующими изменениями проницаемости и конформации мембран, что отрицательно влияет на ответ рецепторов эстрогена и прогестерона, усиливает пролиферативный потенциал и избыточную экспрессию Her-2/neu. Эти процессы обуславливают возрастание риска метастазирования, инвазии, агрессивности и рецидива опухоли. У женщин в постменопаузе протеолиз умеренно повышен на фоне усиления ингибиторной активности, поэтому опухоли характеризуются средней степенью ответа рецептора эстрогена и агрессивности, низким пролиферативным потенциалом, что стимулирует рост опухоли, но ингибирует инвазию и подвижность. В то же время, угнетение протеолиза с последующим замедлением процессов апоптоза обуславливает резистентность опухоли к адьювантной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, протеолитические процессы, гормональный профиль опухоли.

Features of proteolytic processes in the breast tissue of different age patients with ductal carcinoma

T.Lykholat, O.Lykholat, S.Antonyuk

The proteolytic processes and hormonal profile as leading mechanisms of carcinogenesis, proliferation and invasion of breast tumors in of different age patients have been investigated. In breast tumors of premenopausal women there has been observed imbalance in protease-antiprotease system with subsequent changes of conformation and permeability of membranes, which negatively affects the response of estrogen and progesterone receptors, enhances proliferative potential and overexpression of Her-2/neu. These phenomena cause an increased risk of metastasis, invasion, aggressiveness and tumor recurrence. In postmenopausal women proteolysis has raised moderately, and inhibitory activity has enhanced, so tumors have been characterized by an average level of response of estrogen receptor and aggressiveness, and low proliferative potential, that stimulates tumor growth, but inhibits invasion and motility. At the same time, inhibition of proteolysis followed by slowing down the process of apoptosis results in tumor resistance to adjuvant therapy.

Keywords: breast cancer, proteolytic processes, tumor hormonal profile.

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) у структурі захворюваності та смертності жіночого населення стійко займає лідируючі позиції. У світі щорічно реєструється більше 1 млн випадків даного захворювання і гинуть від нього близько 250 тис. жінок. В Україні інтенсивність росту захворюваності на рак молочної залози за останні 10 років збільшилася у 2 рази і набуває значного росту порівняно із захворюваннями на інші форми злоякісних новоутворень. Згідно з прогнозними оцінками, до 2020 року рівень захворюваності на РМЗ жіночого населення в Україні збереже тенденцію до зростання (Федоренко та ін., 2012). Збільшення хронологічного віку є найбільш значущим чинником ризику для розвитку раку людини (Mercier et al., 2012). Перший пік захворюваності (80–100 випадків на 100 000 жінок) припадає на репродуктивний період жінки – від 30 до 45 років. Другий і третій піки відзначаються відповідно у віці 50–60 років (180 випадків на 100 000 жінок) і після 65 років (250 випадків на 100 000 жінок).

Незважаючи на успіхи у ранній діагностиці та розумінні молекулярних основ раку молочної залози, приблизно 30% всіх пацієнтів із патологією на ранній стадії мають рецидив захворювання, який є метастатичним у більшості випадків. Лікування раку молочної залози у даний час вимагає спільних зусиль багатопрофільної групи. Для запровадження більш ефективної терапії необхідне проведення аналізу клінічних і молекулярних характеристик пухлини. Сучасні підходи до лікування хворих на рак молочної залози пропонують індивідуальний вибір виду лікування на основі категорії ризику і чутливості пухлинних клітин до гормону: натепер вибір ад'ювантної терапії залежить від ступеня первинної пухлини та її гістологічного класу, рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів і віку пацієнтів.

Процес протеолізу важливий на кількох етапах метастатичного каскаду: ендолізосоми вміщують кілька сімейств протеаз, які залучені до багатьох біологічних процесів, у тому числі запалення, пухлинного росту і метастазування (Garbett et al., 2000). Протеази складають основний клас лікарських препаратів (van Kasteren et al., 2011).

Цистеїнові протеази беруть участь у багатьох процесах, що асоціюються з раковою прогресією (гіперпроліферація пухлинних клітин, апоптоз, пухлинно індукований ангіогенез, інвазія і метастазування), вони є потенційними мішенями для лікування раку (Turk, Guncar, 2003; Lee, Choi, 2012). Збільшення активності катепсину В показано для багатьох типів пухлин людини, зокрема, рівень активності катепсину В підвищений у пухлинних клітинах карцином молочної залози. Експресію лізосомальних протеаз, наприклад, катепсину В і L, часто пов'язують із поганим прогнозом для пацієнтів із різними злоякісними утвореннями (Thomssen et al., 1995; Lah et al., 2000; Levicar et al., 2002). До пухлинної прогресії також залучені серинові протеїнази, у тому числі трипсин, та їх інгібітори (Koskensalo et al., 2012).

Існує пряма кореляція між рівнем протеолітичної активності з інтегрованими показниками синдрому ендогенної інтоксикації (EI), а саме молекулами середньої маси (MCM), які можуть інгібувати трансформацію лімфоцитів, фагоцитарну активність лейкоцитів, спричинити нейротоксичну дію і диз'юнктивний вплив на процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування, пригнічують синтез білка в безклітинних системах, впливають на еритропоез, різко порушують проникність мембран і викликають клітинну агрегацію.

Роль рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR) у генезі гормонозалежних пухлин доведена у багатьох дослідженнях (Walker et al., 2004). Натепер визначення ER і PR у пухлинній тканині розглядається як передумова для успішного гормонального лікування раку молочної залози. Ступінь відповіді на гормональну терапію також значно залежить від наявності ER і PR у пухлинах.

Для пухлин молочної залози найбільш важливими прогностичними показниками є проліферативна активність, експресія естрогену і прогестерону, експресія білка HER2/neu (z-ErbB-2). Мембранний глікопротеїн HER-2 є одним із найбільш перспективних маркерів для передбачення рецидиву захворювання, метастазів, стійкості до хіміотерапії та гормональної терапії. Його експресія у пухлині (HER-2/neu+ пухлини) супроводжується різким зниженням апоптозу, підвищенням клітинної проліферації, зменшенням кількості рецепторів естрогену в пухлині, послабленням ефективності хіміотерапії та гормональної терапії. HER-2, трансмембранний білок, гомологічний епідермальному фактору росту, має відношення до процесів протеолізу (Walker et al., 2004). Провідним чинником у механізмі злоякісної трансформації клітин пухлин є проліферативна активність. При дослідженні особливостей проліферації широко використовується антиген Ki-67, що експресується практично на всіх фазах мітотичного циклу та відображає величину проліферативного потенціалу (Walker et al.,

2004). Є інформація, що індекс проліферації є наслідком підвищеної активності цистеїнових катепсинів (Turk et al., 2002).

Метою дослідження було визначення особливостей протеолітичних процесів у пухлинах молочної залози в залежності від віку пацієнтів.

Об'єкти та методи дослідження

Пацієнти, що страждають на протокову інфільтруючу карциному II–III ступеню злоякісності, були розділені на групи за віком. При проведенні біохімічних досліджень група I включала пацієнтів віком 40–50 років в пременопаузі (n=40), група II – пацієнти віком 50 років і старші в період постменопаузи (n=48). Досліджували біопсійні зразки пухлин та незміненої тканини молочної залози, що оточує пухлину.

Визначали активність протеїназ та інгібіторів (активність трипсину (КФ 3.4.21.4), α 1-антитрипсину (α 1-АТ) і α 2-макроглобуліну (α 2-МГ) (Карягина и др., 1990), катепсинів В (КФ 3.4.22.1) і L (КФ 3.4.22.15) (Березин и др., 1982), рівень маркерів ендогенної інтоксикації (МСМ) (Малахова, 1995), вміст загального білку (Lowry et al., 1951).

Імуногістохімічне дослідження включало оцінку рецепторного статусу (вміст рецепторів естрогенів і прогестерону) та проліферативної активності пухлини (концентрацію антигену Ki-67, протеїну Her-2/neu) (Walker et al., 2004).

Отримані дані обробляли стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Обчислення виконували за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

Результати та обговорення

Цистеїнові катепсини є важливими регуляторами і сигнальними молекулами багатьох біологічних процесів (Turk et al., 2012). Це протеази, залучені до пухлинної прогресії, є прикладом лізосомальних протеаз, індукованих естрогенами у ракових клітинах.

Катепсин В сприяє проліферації та передраковому прогресуванню епітеліальних клітин молочної залози (Mullins et al., 2012). Катепсин В, подібно до інших протеїназ, приймає участь в інвазивних процесах: розщеплює білки міжклітинного матриксу здорових тканин, активує інші протеази протеолітичного каскаду, що призводить до деградації міжклітинних взаємодій (Roshy et al., 2003). У ході дослідження протеолітичної активності у незміненій тканині молочної залози пацієнтів відмічена помірна активація катепсину В. Активність ензиму була вищою на 12,35% у пухлині пацієнтів віком до 50 років у порівнянні з більш старшими жінками. У жінок в пременопаузі активація катепсину В вища у пухлині у порівнянні з показником незміненої тканини на 12,5%, в той час як у пухлині жінок старшого віку перевищення склало 10,4%.

При вивченні катепсину L у тканині молочної залози, що оточує пухлину, у групі жінок у постменопаузі активність ензиму значно (45,45%) перевищувала показник у біопсійних зразках молодших жінок. Активація ферменту в пухлинах літніх жінок перевищувала індекс у тканині навколо новоутворення на 38%, жінок у пременопаузі – на 90%.

У злоякісних пухлинах спостерігається значна експресія трипсину у пацієнтів обох дослідних груп. Водночас, активність ензиму у пухлинних зразках жінок у пременопаузі перевищувала показник у незміненій тканині молочної залози майже в 4 рази, літніх жінок – в 1,5 рази (табл. 1, 2). Активація серинової протеїнази у пухлинах жінок віком до 50 років значно (в 4 рази) перевищувала показник пухлини старших жінок. У незміненій тканині, що оточує пухлину, жінок I групи перевищення становило 50% у порівнянні з індексом пацієток II групи. Підвищення активності трипсину може призвести як до посилення деструктивних процесів в тканинах (особливо навколо пухлини), що є триггерами інвазії і метастазування пухлин, так і до прискорення клітинної проліферації.

Зростання рівня інгібіторної активності у системі протеїнази-інгібітори є системною відповіддю організму на розвиток пухлини, спрямованою на запобігання інфільтрації новоутворення. Крім того, ступінь активації інгібіторів протеїназ може вказувати на розвиток протеазо-інгібіторного дисбалансу. Облігатні інгібітори трипсину приймають участь в розвитку гіпоксії ракових клітин, регулюючи таким чином важливі метаболічні шляхи ділення та життєдіяльності клітин.

Активація α 1-антитрипсину може слугувати індикатором метастазування ракового стану. Інгібітор може зменшити руйнування тканини шляхом інгібування трипсину та інших протеїназ, а за деяких форм раку його висока тканинна експресія пов'язана з сприятливим прогнозом (Koskensalo et al., 2012). Специфічна експресія α 1-антитрипсинових протеаз спостерігається у пухлинах молочної

залози: дослідження незміненої тканини показало посилення інгібіторної активності в біопсійних зразках жінок в постменопаузі. α 1-АТ пригнічує трипсин-індукований апоптоз, тим самим сприяючи неконтрольованій проліферації пухлинних клітин. За порівняння активності між незміненою і пухлинною тканинами не виявлено вірогідних відмінностей в залежності від віку: інгібуюча активність збільшувалась приблизно в 1,5 рази в тканині новоутворень обох груп пацієнтів.

Таблиця 1.
Біохімічні показники біопсійних зразків молочної залози жінок у пременопаузі (40–50 років), $M \pm m$

Показники	Незмінена тканина, що оточує пухлину (n=20)	Тканина пухлини (n=20)
Трипсин, нмоль/с/г протеїну	0,12 \pm 0,01	0,48 \pm 0,02 ¹
α 1-АТ, мкмоль/с/г протеїну	0,29 \pm 0,02	0,42 \pm 0,02 ¹
α 2 МГ, мкмоль/с/г протеїну	0,0066 \pm 0,0003	0,008 \pm 0,001 ¹
Катепсин В, ум.од./г протеїну	10,41 \pm 0,52	12,97 \pm 0,64 ¹
Катепсин L, ум.од./г протеїну	12,35 \pm 0,61	23,58 \pm 1,18 ¹
МСМ, ум.од.	16,44 \pm 0,82	14,33 \pm 0,72

Примітка (тут і далі): ¹ – вірогідні відмінності між показниками незміненої тканини, що оточує пухлину, та пухлини.

Рівень α 2-макроглобуліну є маркером проникності клітинних мембран. Його надмірна активність може сприяти процесам інфільтрації та інвазії пухлин. Активність α 2-МГ у пухлинах пацієнтів групи I зростала на 28%, другої групи – на 58%. Активність α 2-МГ в оточуючій пухлину тканині молочної залози жінок в постменопаузі перевищувала показники молодших жінок на 21%, в пухлинній тканині – на 62,5%.

Таблиця 2.
Біохімічні показники біопсійних зразків молочної залози жінок у постменопаузі (старші 50 років), $M \pm m$

Показники	Незмінена тканина, що оточує пухлину, (n = 20)	Тканина пухлини, (n = 20)
Трипсин, нмоль/с/г протеїну	0,08 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01 ¹
α 1-АТ, мкмоль/с/г протеїну	0,34 \pm 0,02	0,50 \pm 0,03 ¹
α 2 МГ, мкмоль/с/г протеїну	0,008 \pm 0,001	0,013 \pm 0,001 ¹
Катепсин В, ум.од./г протеїну	10,89 \pm 0,54	11,37 \pm 0,57
Катепсин L, ум.од./г протеїну	17,91 \pm 0,89	22,72 \pm 1,14 ¹
МСМ, ум.од.	11,46 \pm 0,57	11,78 \pm 0,58

Посилення протеолітичної активності може сприяти пухлинній інвазії через деградацію матриксу. Цей феномен свідчить про більшу агресивність й інвазивність новоутворень у молодих жінок. Гальмування протеолізу в пухлинній тканині здійснює антиапоптичний ефект з наступною стабілізацією росту пухлини, стійкості до терапії, що є характерним для жінок старшої вікової групи.

Онкологічні захворювання виникають на тлі ендогенної інтоксикації, яка посилюється під час розвитку пухлини. Одним із механізмів утворення маркерів ендотоксикозу (молекул середньої маси) є процеси обмеженого протеолізу. Ступінь накопичення МСМ у незміненій тканині молочної залози жінок в пременопаузі вищий, ніж у літніх жінок за рахунок вищої активності біохімічних процесів.

Аналіз залежності рецепторного статусу від віку пацієнтів дозволив отримати наступні дані. За результатами дослідження (Лихолат та ін., 2012), у літніх жінок зв'язок естрогену з відповідним рецептором (ER+) спостерігається частіше (73% випадків), ніж у жінок у віці 40–50 років (59% випадків). Зв'язок між прогестероном і його облігатним рецептором (PGR) зафіксований у 73% пацієнтів віком 50 років і старших і 58% пацієнтів у віці 40–50 років. Експресія епідермального фактору росту (Her-2/neu +) виявлена у 19% пацієнтів у пременопаузі та 9,5% пацієнтів в постменопаузі.

Фенотип пухлин ER+/PGR– частіше визначається у пацієток старшого віку. Посилення/надлишкова експресія Her-2/neu безпосередньо корелювала з пременопаузальним статусом та естроген-негативним фенотипом пухлин молочної залози. Жінки, у яких визначений рецепторний статус ER+/PGR– і надлишкова експресія Her-2/neu, мають високий ризик рецидиву пухлини, а новоутворення характеризуються більшою агресивністю. На підставі цих даних можна стверджувати, що вміст рецепторів естрогенів і прогестерону позитивно корелював із віком пацієнтів. Чинник HER-2/neu може розглядатися як маркер несприятливого прогнозу, а його висока експресія є показником високої метастатичної здатності пухлини і, можливо, стійкості до антигормональної терапії. Концентрація антигену Ki-67 збільшується із віком, що вказує на ймовірність рецидиву у пацієнтів. Водночас експресія антигену Ki-67 не так небезпечна, оскільки у літніх жінок активність метаболізму знижена. Набагато небезпечнішим є явище, коли експресія антигену Ki-67 безпосередньо корелює з підвищеною експресією протоонкогенів проліферативного росту і низьким рівнем естрогену і прогестерону. У випадку такого поєднання визначається гіперрезистентність до лікування.

Висновки

Таким чином, у жінок у пременопаузі у пухлинах молочної залози, а саме протоковій інфільтруючій карциномі II–III ступеню злоякісності, у порівнянні з незміненою тканиною, що оточує новоутворення, протеоліз значно посилений, активність інгібіторів протеаз посилена помірно, що призводить до дисбалансу в протеазо-антипротеазній системі з наступними змінами проникності та конформації мембран, які негативно впливають на відповідь рецепторів естрогену та прогестерону, зростання проліферативного потенціалу, надлишкову експресію Her-2/neu. Визначені феномени обумовлюють зростання ризику метастазування та інвазії пухлини, її агресивності та здатності до рецидиву. У жінок у постменопаузальному періоді протеоліз помірно підвищений на тлі посилення інгібіторної активності, тому пухлини характеризуються середнім ступенем відповіді рецептора естрогену та агресивності, низьким проліферативним потенціалом, що стимулює ріст пухлини, але інгібує інвазію і рухливість. У той самий час, посилення інгібіторної ланки у пухлинній тканині пригнічує селективне вивільнення лізосомальних протеаз із наступним уповільненням процесів програмованої клітинної загибелі, що обумовлює зростання резистентності до ад'ювантної терапії.

Отримані дані рекомендується враховувати при проведенні індивідуального лікування і особливо – при гормональній терапії пацієнтів із пухлинами молочної залози залежно від віку.

Список літератури

- Березин В.А., Черная В.И., Рева А.Д., Смагина Л.Д. Очистка и некоторые свойства тиактивируемого катепсина из больших полушарий головного мозга и мозжечка быка // Укр. биохим. журн. – 1982. – №3. – С. 249–253. /Berezin V.A., Chernaya V.I., Reva A. D., Smagina L.D. Ochistka i nekotoryye svoystva tioaktiviruyemogo katepsina iz bol'shykh polushariy golovnoho mozga i mozzhechka byka // Ukr. biokhim. zhurn. – 1982. – №3. – С. 249–253./
- Карягина И.Ю., Зарембский З.А., Балябина М.Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, а1-антитрипсина и а2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике // Лаб. дело. – 1990. – №2. – С. 10–13. /Karyagina I.Yu., Zaremskiy Z.A., Balyabina M.D. Ispol'zovaniye metoda kompleksnogo opredeleniya aktivnosti tripsinopodobnykh proteinaz, a1-antitripsina i a2-makroglobulina v gastroenterologicheskoy klinike // Lab. delo. – 1990. – №2. – С. 10–13./
- Лихолат Т.Ю., Антонюк С.В., Пробачай В.І. Особливості рецепторної відповіді чинників зростання пухлини у хворих на рак молочної залози // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. – 2012. – Т.20, №7/2. – С. 38–43. /Likholat T.Yu., Antonyuk S.V., Probachay V.I. Osoblyvosti retseptornoї vidpovidі chynnykiv zrostannya pukhlyny u khvorykh na rak molochnoi zalozy // Visnyk Dnipropetrovs'kogo universytetu. Biologiya. Medytsyna. – 2012. – Т.20, №7/2. – С. 38–43./
- Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эффер. терапия. – 1995. – №1. – С. 60–65. /Malakhova M.Ya. Metody biokhimicheskoy registratsii endogennoy intoksikatsii // Effer. terapiya. – 1995. – №1. – С. 60–65./
- Федоренко З.П., Гулак Л.О., Рыжов А.Ю. та ін. Рак молочной железы в Украине после аварии на ЧАЭС // Клини. онкология. – 2012. – №5 (1). – С. 11–16. /Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Ryzhov A.Yu. ta in. Rak molochnoy zhelezy v Ukraine posle avarii na ChAES // Klin. onkologiya. – 2012. – №5 (1). – С. 11–16./
- Garbett E.A., Reed M.W., Stephenson T.J., Brown N.J. Proteolysis in human breast cancer // Mol. Pathol. – 2000. – Vol.53 (2). – P. 99–106.
- Koskensalo S., Hagström J., Louhimo J. et al. Tumour-associated trypsin inhibitor TATI is a prognostic marker in colorectal cancer // Oncology. – 2012. – Vol.82, №4. – P. 234–241.

- Lah T.T., Cercek M., Blejec A. et al. Cathepsin B, a prognostic indicator in lymph node-negative breast carcinoma patients: comparison with cathepsin D, cathepsin L, and other clinical indicators // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol.6 (2). – P. 578–584.
- Lee H.R., Choi K.C. 4-tert-Octylphenol stimulates the expression of cathepsins in human breast cancer cells and xenografted breast tumors of a mouse model via an estrogen receptor-mediated signaling pathway // *Toxicology.* – 2012. – Vol.3 (304C). – P. 13–20.
- Levicar N., Kos J., Blejec A. et al. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients // *Cancer Detect Prev.* – 2002. – Vol.26 (1). – P. 42–49.
- Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol.193. – P. 265–269.
- Mercier I.J., Camacho J.V., Titchen K.B. et al. Caveolin-1 and accelerated host aging in the breast tumor microenvironment: chemoprevention with rapamycin, an mTOR inhibitor and anti-aging drug // *MPAm. J. Pathol.* – 2012. – Vol.181, №1. – P. 278–293.
- Mullins S.R., Sameni M.K., Blum G.T. et al. Three-dimensional cultures modeling premalignant progression of human breast epithelial cells: role of cysteine cathepsins // *Biol. Chem.* – 2012. – Vol.393 (12) – P. 1405–1416.
- Roshy S., Sloane B.F., Moin K. Pericellular cathepsin B and malignant progression // *Cancer and Metastasis Reviews* – 2003. – Vol.22. – P. 271–286.
- Thomssen C., Schmitt M., Goretzki L. et al. Prognostic value of the cysteine proteases cathepsins B and cathepsin L in human breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 1995. – Vol.1 (7). – P. 741–746.
- Turk D., Guncar G. Lysosomal cysteine proteases (cathepsins): promising drug targets // *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* – 2003. – Vol.59 (Pt 2). – P. 203–213.
- Turk V., Stoka V., Vasiljeva O. et al. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol.1824 (1). – P. 68–88.
- van Kasteren S.I., Berlin I., Colbert J.D. et al. A multifunctional protease inhibitor to regulate endolysosomal function // *ACS Chem. Biol.* – 2011. – Vol.18 (11). – P. 1198–1204.
- Walker R.A., Harris A.L., Balslev E.A. Immunohistochemistry and breast cancer. Diagnosis, therapy and prognosis. – Denmark: Korporate Headquartes, 2004. – 23p.

Представлено: П.П.Бачинський / Presented by: P.P.Bachynsky
Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky
Подано до редакції / Received: 02.10.2014